



AUSLEGESCHRIFT 1 149 356

F 17140 IVd/12p

ANMELDETAG: 24. MÄRZ 1955

BEEKANNTMACHUNG
DER ANMELDUNG
UND AUSGABE DER
AUSLEGESCHRIFT: 30. MAI 1963

1

Die Schwefelung heterocyclischer Methylverbindungen in Anwesenheit von aromatischen Aminen führt zu N-arylsubstituierten heterocyclischen Thio-säureamiden, wie am Beispiel des α - und γ -Picolins gefunden wurde (Emmert und Groll, Ber., Bd. 86, S. 208 bis 213 [1953], und Bd. 87, S. 676 bis 681 [1954]). Auch heterocyclische Alkylverbindungen wie 4-Äthylpyridin reagieren in gleicher Weise mit Schwefel und aromatischen Aminen unter Bildung von Thio-säureamiden (H. D. Porter, J. Am. Chem. Soc., Bd. 76, S. 127-128 [1954]). Es ist auch schon vorgeschlagen worden, leicht flüchtige Amine bei dieser Reaktion in Form ihrer Salze zu verwenden (Patent 964 142). Jedoch werden bei diesem Verfahren nur mäßige Ausbeuten erhalten, vermutlich wegen zu geringer Löslichkeit der Aminsalze in den heterocyclischen Methylverbindungen.

Es wurde nun gefunden, daß man N-substituierte Thiosäureamide erhält, wenn man heterocyclische Verbindungen, welche reaktionsfähige Alkyl- oder Vinylgruppen enthalten, mit Schwefel und N-Formyl-alkylaminen, in denen der bzw. die Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, bei Temperaturen zwischen 100 und 200°C umsetzt.

Die Umsetzung wird in der Weise ausgeführt, daß die Reaktionsteilnehmer entweder als solche oder in Lösung oder Suspension in hochsiedenden Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 100 und 200°C zusammen erhitzt werden. Die Umsetzungszeit ist in jedem Falle je nach der Reaktionsfähigkeit der Umsetzungsteilnehmer verschieden. Die Umsetzung ist beendet, wenn die Schwefelwasserstoff- und Kohlenoxydabspaltung aufgehört hat.

Als Verbindungen mit reaktionsfähigen Alkylgruppen können beispielsweise folgende verwendet werden: 2- und 4-Methyl-pyridin, 2,4-Dimethyl-pyridin, 2,5-Dimethyl-pyridin, 2,6-Dimethyl-pyridin, 2,4,6-Trimethyl-pyridin, 4-Äthyl-pyridin, 2-Methyl-chinolin, 4-Methyl-2-amino-pyridin, 2-Methyl-pyrazin, 2,5-Dimethyl-pyrazin, 2-Methyl-benzthiazol. Als Verbindung mit reaktionsfähiger Vinylgruppe wird 2-Vinyl-pyridin genannt.

Als Formylamine können erfindungsgemäß Methylformamid, Dimethylformamid oder Butylformamid verwendet werden.

Gegenüber den bekannten Verfahren hat das vorliegende Verfahren den Vorteil, daß es ohne Verwendung von Druckgefäßen durchgeführt werden kann, wie es sonst nur bei der Umsetzung von hochsiedenden Aminen mit Alkylpyridinen und Schwefel möglich ist (vgl. J. Am. Chem. Soc., Bd. 76, S. 128 [1954]).

Es hat weiterhin den Vorteil, aus einfachen Aus-

Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Thiosäureamiden

Anmelder:

Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft,
Leverkusen

Dr. Werner Schäfer, Köln-Stammheim,
und Dr. Richard Wegler, Leverkusen,
sind als Erfinder genannt worden

2

gangsstoffen in einer einzigen Reaktionsstufe zum Teil gute Ausbeuten zu liefern, wobei die nicht umgesetzten Reaktionsteilnehmer zurückgewonnen werden können.

Es ermöglicht schließlich die Herstellung zahlreicher bisher nicht bekannter N-substituierter Thiosäureamide.

Im Vergleich mit den bekannten Verfahren zur Herstellung von N-Alkyl-thiosäureamiden aus den schwer zugänglichen Salzen von Dithiosäuren und Aminen (Chem. Ber., Bd. 87, S. 831 [1954]) bzw. aus Carbon-säureamiden und Phosphorpentasulfid (Lieb. Ann., Bd. 431, S. 209 f. [1923]) hat das erfindungsgemäße Verfahren den großen Vorteil der leichteren Durchführbarkeit und der nach erfolgter Reaktion unmittelbar entstehenden kristallinen bzw. leicht destillierbaren Endprodukte. Nach der bekannten Behandlung von Säureamiden mit Phosphorpentasulfid bereitet besonders die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes und die Gewinnung des Thiosäureamides aus seiner Mischung mit Phosphorsäure besondere Schwierigkeiten (vgl. J. of Org. Chemistry, Jg. 16, S. 137 [1951], und J. Am. Chem. Soc., Bd. 77, S. 4064/4065 [1955]).

Beispiel 1

186 g α -Picolin, 192 g Schwefel, 103 g Methylformamid werden 30 Stunden auf 140 bis 160°C erhitzt, bis die Gasabspaltung beendet ist. Beim Abkühlen kristallisiert das Thiopicolinsäure-methylamid in 50%iger Ausbeute aus. Es wird unter Zusatz von Kohle aus Methanol umkristallisiert; gelbe Kristalle vom F. 74 bis 78°C.

Beispiel 2

186 g α -Picolin, 192 g Schwefel, 146 g Dimethylformamid werden 22 Stunden auf 130 bis 140°C erhitzt, bis die Gasabspaltung beendet ist, dann wird

309 593/315

im Vakuum destilliert. Die Hauptmenge, das Thio-picolinsäure-dimethylamid, destilliert bei 0,9 mm und 138 bis 141°C. 61% Ausbeute. Nach erneuter Destillation Kp._{0,55} 129 bis 133°C (gelbes Öl).

Beispiel 3

186 g γ -Picolin, 192 g Schwefel, 118 g Methylformamid werden 24 Stunden auf 140 bis 160°C erhitzt, bis die Gasabspaltung beendet ist. Dann werden 300 ccm Methanol eingerührt, wobei sich 57 g = 30% des Schwefels ausscheiden. Die Mutterlauge wird destilliert, wobei die Hauptfraktion, das Thioisonicotinsäure-methylamid, bei 0,55 bis 0,8 mm und 170 bis 180°C übergeht. Ausbeute 51%; das Produkt wird bei 0,5 mm und 156 bis 162°C nochmals destilliert und mehrmals aus Benzol umkristallisiert. F. 94 bis 97°C.

Beispiel 4

186 g γ -Picolin, 192 g Schwefel, 146 g Dimethylformamid werden 20 Stunden auf 140 bis 160°C erhitzt, bis die Gasabspaltung beendet ist, dann destilliert. Die Hauptfraktion, das Thioisonicotinsäure-dimethylamid, geht bei 0,6 bis 1,3 mm und 145 bis 160°C über. Die Ausbeute beträgt 66%. Das Produkt wird bei 0,9 mm und 143 bis 148°C nochmals destilliert und aus Essigester umkristallisiert: hellgelbe Nadeln vom F. 64 bis 65°C.

Beispiel 5

186 g γ -Picolin, 192 g Schwefel, 202 g Formylbutylamin werden 20 Stunden auf 140 bis 160°C erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren 59 g = 30% des Schwefels aus. Die Mutterlauge wird destilliert, wobei nicht umgesetztes γ -Picolin und Formylbutylamin übergehen. Das restliche Öl kristallisiert; aus Methanol und dann aus Benzol unter Zusatz von Kohle wird das Thioisonicotinsäure-butylamid umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 39 g vom F. 75 bis 78°C.

Beispiel 6

166 g 2-Methyl-benzthiazol, 107 g Schwefel und 66 g Methylformamid werden 48 Stunden auf 150 bis 170°C erhitzt. Dann werden 200 ccm Methanol eingerührt, wobei 20 g Schwefel ausfallen. Aus der Mutterlauge kristallisieren 86 g Benzthiazolthiocarbonsäure-methylamid aus. Es wird aus Methanol umkristallisiert und besteht aus gelben Nadeln vom F. 116 bis 119°C.

Beispiel 7

298 g 2-Methyl-benzthiazol, 192 g Schwefel und 146 g Dimethylformamid werden 50 Stunden auf 160 bis 170°C erhitzt, danach 300 ccm Methanol eingerührt. Dabei fällt ein Gemisch aus Schwefel und einer Substanz unbekannter Konstitution vom F. 234 bis 236°C (7 g) aus.

Aus der Mutterlauge kristallisieren beim Eindampfen 60 g des Benzthiazolthiocarbonsäure-dimethylamids in hellgelben Nadeln; nach Umkristallisieren aus Methanol: F. 117 bis 121°C.

Beispiel 8

214 g 4-Äthylpyridin, 192 g Schwefel und 178 g Methylformamid werden 25 Stunden auf 130 bis 140°C erhitzt. Dann wird das restliche 4-Äthylpyridin abdestilliert. Aus dem Rückstand kristallisiert das 4-Pyridylthioessigsäure-methylamid, welches aus Alko-

hol umkristallisiert wird. Die Ausbeute beträgt 65 g vom F. 136 bis 141°C. Aus der Mutterlauge werden weitere 10 g erhalten.

Beispiel 9

214 g 4-Äthylpyridin, 192 g Schwefel und 146 g Dimethylformamid werden 30 Stunden auf 120 bis 140°C erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert das 4-Pyridylthioessigsäure-dimethylamid aus. Nach Umkristallisation aus Alkohol: Ausbeute 45 g. F. 108 bis 112°C.

Beispiel 10

107 g 2,4-Lutidin, 192 g Schwefel und 146 g Dimethylformamid werden 15 Stunden auf 140 bis 180°C erhitzt, bis die Schwefelwasserstoff- und Kohlenoxydabspaltung beendet ist. Dann werden bei 14 mm das nicht umgesetzte Dimethylformamid und 2,4-Lutidin abdestilliert. Das zurückbleibende Öl kristallisiert beim Verreiben mit Äther. Es wird aus Methanol unter Zusatz von Kohle umkristallisiert. Ausbeute 76 g Pyridin-2,4-di-(thiocarbonsäure-dimethylamid) vom Fp. 165 bis 168°C. Nochmals umkristallisiert aus Benzol: Fp. 169 bis 171°C.

Beispiel 11

107 g 2,6-Lutidin, 192 g Schwefel und 146 g Dimethylformamid werden 18 Stunden auf 140 bis 180°C erhitzt. Die zähe Reaktionsmasse wird mehrmals unter Zusatz von Aktivkohle mit Methanol ausgekocht. Aus den methanolischen Auszügen fallen beim Einengen 64 g Pyridin-2,6-di-(thiocarbonsäure-dimethylamid) vom Fp. 185 bis 194°C aus. Nach Umkristallisieren aus Benzol: Fp. 195 bis 197°C.

Beispiel 12

107 g 2,4-Lutidin, 192 g Schwefel und 118 g Methylformamid werden 15 Stunden auf 140 bis 180°C erhitzt, bis die Gasabspaltung beendet ist. Dann werden bei 70°C 300 ccm Methanol eingerührt, wobei 45 g (= 23%) des eingesetzten Schwefels auskristallisieren. Nach Abfiltrieren des Schwefels wird das Filtrat destilliert. Dabei gehen bei 12 bis 13 mm und 170 bis 180°C 99 g gelbes Öl über. Als Rückstand bleibt ein Harz.

Das Öl wird wieder destilliert. Kp.₁₃ 174 bis 176°C. Die Analysen zeigen, daß es das 4-Methyl-pyridin-(2)-thiocarbonsäure-methylamid ist.

Der harzige Destillationsrückstand wird aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert, und es werden 38 g Pyridin-2,4-di-(thiocarbonsäure-methylamid) vom Fp. 158 bis 162°C erhalten.

Beispiel 13

107 g 2,6-Lutidin, 192 g Schwefel und 118 g Methylformamid werden 20 Stunden auf 140 bis 160°C erhitzt. Nach Beendigung der Gasabspaltung werden bei 70°C 300 ccm Methanol eingerührt, wobei 40 g (= 21%) des eingesetzten Schwefels ausfallen. Das Filtrat wird eingedampft und salzsauer gemacht, wobei ein gelbes Hydrochlorid auskristallisiert.

Das abfiltrierte Hydrochlorid wird mit Wasser überschichtet und so lange Natronlauge zugegeben, bis die Aufschlammung nach mehreren Stunden pH 7,0 hat. Das so erhaltene Pyridin-2,6-di-(thiocarbonsäure-methylamid) wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Fp. 168 bis 170°C. Ausbeute: 31 g.

Die saure Mutterlauge des Hydrochlorids wird mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und das dabei

abgeschiedene Öl destilliert. Kp._{1,2} 172 bis 176°C. Ausbeute: 97 g 2-Methyl-pyridin-6-thiocarbonsäure-methylamid.

Beispiel 14

126 g 2,4,6-Kollidin, 288 g Schwefel und 219 g Dimethylformamid werden 15 Stunden auf 140 bis 180°C erhitzt, bis die Gasabspaltung beendet ist. Dann werden im Vakuum das nicht umgesetzte Kollidin und Dimethylformamid abdestilliert. Das hinterbleibende schwarze Harz wird mit 800 ccm Methanol unter Zusatz von Aktivkohle ausgekocht, die Lösung heiß filtriert und langsam eingedunstet. Dabei kristallisieren 26 g Pyridin-2,4,6-tri-(thiocarbonsäure-dimethylamid) aus. Nach Umkristallisation aus Dimethylformamid-Alkohol: Fp. 239 bis 242°C.

Beispiel 15

107 g 2,5-Lutidin, 192 g Schwefel und 178 g Methylformamid werden 8 Stunden auf 130 bis 170°C erhitzt, dann bei 70°C 300 ccm Methanol eingerührt. Dabei fallen 9 g nicht umgesetzter Schwefel aus. Das Filtrat wird destilliert, am Schluß im Vakuum nicht umgesetztes Methylformamid und Lutidin abdestilliert. Das hinterbleibende schwarze Öl wird heiß in Benzol gelöst, mit Aktivkohle gekocht, filtriert und mit Petroläther angefällt. Dabei kristallisieren 58 g Pyridin-2,5-di-(thiocarbonsäure-methylamid) aus. Umkristallisiert aus Alkohol: Fp. 163 bis 166°C.

Beispiel 16

76 g 2-Amino-4-methylpyridin, 48 g Schwefel und 63 g Methylformamid werden 15 Stunden auf 140 bis 160°C erhitzt, bis die Gasabspaltung beendet ist. Dann wird im Vakuum nicht umgesetzter Ausgangsstoff abdestilliert und der Rückstand in 150 ccm Essigester gelöst. Daraus kristallisierten nach einigen Tagen 39 g 2-Amino-pyridin-(4)-thiocarbonsäure-methylamid. Nach Umkristallisation aus Aceton-Petroläther: Fp. 134 bis 137°C.

Beispiel 17

69 g 2,5-Dimethyl-pyrazin, 122 g Schwefel und 100 g Methylformamid werden 25 Stunden auf 160°C er-

hitzt, bis die Gasabspaltung beendet ist. Beim Erkalten kristallisiert das neue Produkt aus. Es wird mehrmals aus Dimethylformamid umkristallisiert. Ausbeute 50 g Pyrazin-2,5-di-(thiocarbonsäure-methylamid) vom Fp. 307 bis 310°C.

Beispiel 18

105 g 2-Vinyl-pyridin, 64 g Schwefel und 110 g Dimethylformamid werden 25 Stunden auf 125 bis 145°C erhitzt, bis die Gasabspaltung beendet ist. Dann werden bei 70°C 250 ccm Methanol eingerührt, wobei 10 g nicht umgesetzter Schwefel ausfallen. Aus dem Filtrat werden nun nach dem Abdestillieren des Methanols und der nicht umgesetzten Ausgangsstoffe 47 g gelbrotes Öl vom Siedebereich 148 bis 158°C bei 0,65 bis 0,75 mm erhalten. Als Rückstand bleiben 15 g schwarzes Harz.

Das gelbe Öl wird nochmals destilliert, und es werden 40 g Pyridin-(2)-thioessigsäure-dimethylamid vom Kp._{1,2} 153 bis 157°C erhalten.

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Thiosäureamiden, dadurch gekennzeichnet, daß heterocyclische Verbindungen, welche reaktionsfähige Alkyl- oder Vinylgruppen enthalten, mit Schwefel und N-Formyl-alkylaminen, in denen der Alkylrest bzw. die Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, bei Temperaturen zwischen 100 und 200°C umgesetzt werden.

In Betracht gezogene Druckschriften:

- Archiv der Pharmazie, Bd. 265, S. 407/408 (1927);
Houben—Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Bd. 8, S. 673 (1952);
Chemische Berichte, Bd. 87, S. 831 (1954);
Journ. Am. Chem. Soc., Bd. 76, S. 128 (1954);
Bd. 77, S. 4064-4065 (1955);
Liebigs Annalen, Bd. 431, S. 209/210 (1923);
J. of org. chemistry, Jg. 16, S. 137 (1951).

THIS PAGE BLANK (USPTO)